UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 81

A propos des Insulino-Résistances

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 1957

PAR

Alpha-Oumar BARRY

né le 15 octobre 1925 à HAMIDOUYA [Mamou], (Guinée Française)

Examinateurs de la Thèse :

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président,*

FONTAN, professeur ..... } *Juges.*

DAVID-CHAUSSÉ, agrégé ..... } *Juges.*

RIVIÈRE, agrégé ..... } *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

MCMLVII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0038

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 81

A propos des Insulino-Résistances

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 1957

PAR

Alpha-Oumar BARRY

né le 15 octobre 1925 à HAMIDOUYA [Mamou], (Guinée Française)

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président,*

FONTAN, professeur .....

DAVID-CHAUSSÉ, agrégé ..... *Juges.*

RIVIÈRE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

MCMLVII

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC, BONNIN, GOLSE.

PROFESSEURS :

MM.		MM.	
G. PORTMANN ...	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	L. MASSE	Clinique chirurgicale.
F. PAPIN	Clinique chirurgicale.	R. GIRARD	Botanique et cryptogamie.
R. SIGALAS	Zoologie et parasitologie.	P. MESNARD	Chimie.
E. AUBERTIN	Clin. médic. des mal. infectieuses.	R. DUFOUR	Anatomie.
X.-J. DUBECQ	Clinique odonto-stomatologique.	P. BROUSTET	Clinique médicale.
G. VITTE	Pharmacie.	J. MAGENDIE	Clinique gynécologique.
R. FABRE	Physiologie.	F. TAYEAU	Chimie biologique et médicale.
P. DELMAS-MARSALET	Clin. des mal. nerv. et mentales.	G. MAYER	Anatomie générale et histologie.
C. JOULIA	Clin. des mal. cutan. et syphilit.	P. BLANQUET	Physique pharmaceutique (T.P.).
M. RIVIERE	Clinique d'accouchements.	R. SARIC	Pathologie générale et expérimen.
R. DE GRAILLY ..	Clinique médicale.	L. POUYANNE	Clin. chirurg. infant. et orthop.
R. DARGET	Clin. des malad. des voies urin.	J.-J. DUBARRY ...	Hydrologie thérap. et climatolog.
P. DERVILLEE ...	Médecine légale et méd. du trav.	F.-J. TRAISSAC ...	Thérapeutique.
A. FONTAN	Clin. méd. des mal. des enfants.	A. LACHAPELE ...	Carcinologie.
F. PIECHAUD	Hygiène et Clin. de la tubercul.	F. BESSIERE	Clinique ophtalmologique.
C. PIFFAULT	Physique médicale et pharmac.	H. LEGER	Anat. pathol. et microsc. cliniq.
R. CASTAGNOU ...	Toxicologie et hygiène appliquée.	J. MASQUELIER ..	Matière médicale.
J. REBOUL	Electr. et clin. d'électricité méd.	G. MORETTI	Médecine et hygiène tropicales et Clin. des maladies exotiques.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique). — PAUTRIZEL (Parasitologie)
Mlle ROUGIER (Physiologie). — M. MOUSTARDIER (Bactériologie). — M. CAZAUX (Pharmacie) 3e section
MM. LAUMONIER (Médecine opératoire), DESPONS (Oto-rhino-laryngologie).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.		MM.	
R. GOLSE	Pharmacie (1re Section).	R. QUILICHINI	Pharmacie (2e Section).
F. RIGAUD	Anatomie.	R. STOLL	Histologie.
E. NEUZIL	Biochimie médicale.	H. CABANIE	Anatomie.
J. FAURE	Pathologie expérimentale.	J. DUHAMEL	Physique médicale.
		P. ROMAIN	Pharmacie (1re Section).

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCE AGREGE :

M. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale).

AGREGES EN EXERCICE :

MM.		MM.	
P. LE COULANT ..	Dermatologie et syphiligraphie.	P. LAVIGNOLLE ..	Médecine générale.
M. BERGOUIGNAN.	Médecine générale.	G. FAUGERE	Obstétrique.
J. LENG-LEVY	Médecine générale.	P. BENOIT	Odonto-stomatologie.
J. CHAVANNAZ ...	Chirurgie générale.	C. MARTIN-DUPONT .	Médecine générale.
P. VERGER	Pédiatrie et puériculture.	J. DAVID-CHAUSSE	Médecine générale.
J. LANGE	Urologie.	J. RIVIERE	Médecine générale.
J. CHASTRUSSE ..	Obstétrique.	P. DARMAILLACQ .	Chirurgie générale.
P. L'EPEE	Médecine légale et méd. du trav.	L. CORCELLE	Ophtalmologie.
J. VILLAR	Chirurgie générale.	M. PORTMANN ...	Oto-rhino-laryngologie.
R. TINGAUD	Chirurgie générale.	P. FREOUR	Pneumo-phtisiologie.
J. DEPAULIS	Chirurgie générale.	M. BLANC	Neurologie et psychiatrie.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM
Obstétricie sociale	MAHON.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Physiologie	Mme LINQUETTE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.	Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBEAU
Accouchements	CHASTRUSSE. FAUGERE.	Phytopharmacie	CORTESI.
Puériculture	VERGER. PERY.	Droit médical international	AUBY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Médecine légale	L'EPEE.
Cryptogamie	LAUBIE.	Séméiologie médicale	RIVIERE J.
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.	Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS.
Chimie biologique analytique ..	NIVET.	Embryologie	STOLL.
Chimie analytique	BABIN.	Bactériologie	DULONG DE ROSNAY.
Pathologie chirurgicale	VILLAR. CHAVANNAZ. TINGAUD. LAPORTE.	Pathologie médicale	BERGOUIGNAN. LENG-LEVY. LAVIGNOLLE.

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MA MERE ET A LA MEMOIRE DE MON PERE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon profond amour filial.

A MA FEMME ET A MON FILS

En gage de ma profonde affection.

A MES FRERES ET SŒURS

A LA FAMILLE DIALLO TELLI

A MON ONCLE DRAME ALIOUNE

A DIALLO OUMAR FAROU

Qui, par leurs conseils, leurs encouragements, leur soutien moral, ont contribué dans une large mesure à la bonne marche de mes études. Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon indéfectible âttachement.

A MON PREMIER MAITRE M. SAIKOU BALDE

Instituteur principal.

A MES CAMARADES D'ECOLE ET AMIS

BARRY BOUBAKAR

BARRY SIRADJOU

SOW SALIOU

ET LEURS FAMILLES

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE AFRICAINE DE MEDECINE DE DAKAR

A TOUS MES PROFESSEURS

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

A Monsieur le Professeur P. MAURIAC

Professeur honoraire de clinique médicale,
Ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Qui a bien voulu nous communiquer deux observations personnelles et qui nous a prodigué ses conseils éclairés pour la conduite de ce travail.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Docteur J. RIVIERE

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des hôpitaux.

Monsieur le Docteur J. DAVID-CHAUSSE

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des hôpitaux.

Monsieur le Professeur A. FONTAN

Professeur de clinique médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des hôpitaux,
Chevalier de Légion d'Honneur,
Officier des Palmes Académiques,
Commandeur du Nichan El Iftikhar.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. de GRAILLY

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Officier des Palmes académiques,
Chevalier du Mérite militaire.

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse et auprès de qui malades et étudiants sont assurés de trouver à tout moment le plus aimable des accueils. Puissions-nous, à son exemple, acquérir cette qualité, véritable catalyseur de la confiance de nos futurs malades, donc de leurs confidences et de notre colloque singulier. Que notre président de thèse veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments de profonde gratitude.

« A l'homme de science ne s'offre qu'un chemin, le plus rude mais aussi le seul prometteur en fin de compte : reconnaître les lacunes qui existent encore dans nos connaissance, puis ne s'en acharner que davantage à arracher un à un ses secrets à la nature. »

BOIVIN
(Somme de Médecine contemporaine).

A propos des Insulino-Résistances

INTRODUCTION

La somme impressionnante de travaux consacrés au diabète, tant en France qu'à l'étranger, donne la mesure de l'importance et de la complexité de cette question.

Ces travaux ont donné des résultats décisifs quant à la connaissance de la pathogénie et du traitement du diabète autrefois âprement controversés. Cependant, tout n'est pas dit à ce sujet, et nous assistons depuis quelques années à l'éclosion de conceptions nouvelles en matière de traitement et dans l'interprétation du phénomène intime du métabolisme glucidique.

Des incertitudes et des inconnues demeurent que nous n'avons pas la prétention de résoudre dans le cadre de cette étude. Notre propos se limitera à l'examen d'un problème délicat que peut poser le diabétique en cours de traitement : celui de l'insulino-résistance. Problème important quand on songe que l'arme essentielle du diabétologue reste avant tout l'insuline; problème vaste aussi, qui ne saurait être épuisé sous tous ses aspects à l'occasion de cette thèse.

Vouloir le faire serait à vrai dire une gageure. Aussi bien nous contenterons-nous d'une revue générale de la question à l'aide de quelques observations et d'éléments tirés de la littérature médicale.

A M. le Professeur DE GRAILLY, qui a bien voulu nous proposer ce sujet à l'occasion de deux cas d'insulino-résistance observés dans son service, nous tenons à exprimer une fois de plus notre respectueuse gratitude.

Fort des conseils prodigués avec bienveillance par nos maîtres, nous avons adopté pour cet exposé, le plan suivant :

I. — PREMIERE PARTIE :

1° Définition et diagnostic de l'insulino-résistance.

2° Historique.

3° Observations.

4° Conditions d'apparition et formes cliniques.

II. — DEUXIEME PARTIE :

Mécanisme des I.R.

III. — TROISIEME PARTIE :

1° Pronostic.

2° Traitement.

IV. — CONCLUSIONS.

PREMIERE PARTIE

I. — DEFINITION ET DIAGNOSTIC DE L'INSULINO-RESISTANCE.

Dans l'enthousiasme des premiers résultats thérapeutiques, on a pu croire que la sensibilité des différents diabètes à l'insuline était constante et régulière. L'expérience a rapidement montré qu'il n'en était rien. L'action hypoglycémiante de cette hormone apparaît au contraire comme extrêmement polymorphe. Si, dans la quasi-totalité des diabètes, l'injection d'insuline est suivie d'hypoglycémie, le degré et la durée de celle-ci ne sont pas toujours identiques, toutes choses étant égales par ailleurs.

Cette constatation est à l'origine d'une classification des diabètes quand à leur insulino-sensibilité. Nous la retrouvons bien codifiée dans la thèse de Grèze, inspirée par le Professeur E. Aubertin : « Diabètes à régulation glycémique :

— *Insulino-normale :* Diabétique moyen ordinaire, équilibré avec des doses habituelles d'insuline et un régime adéquat.

— *Insulino-hypersensible :* Une dose relativement minime d'insuline provoque une chute importante de la glycémie pouvant aller jusqu'au coma hypoglycémique, tout comme dans une insuffisance surrénale (test de Maranon).

— *Insulino-instable :* Ce type se rencontre notamment chez l'enfant, et présente aussi un danger d'hypoglycémie dès que la dose d'insuline augmente; sa sensibilité variable dans le temps le rend difficile à traiter.

— Enfin, *diabètes insulino-résistants* au cours du traitement desquels le praticien se trouve dans la nécessité d'user de doses très élevées d'insuline. Il serait vain d'en donner une définition rigoureuse. Le terme s'applique aux diabètes qui exigent, pour être équilibrés, des doses anormalement élevées d'insuline par rapport à celles qui sont habituellement efficaces.

A partir de quelle dose serait-on en droit d'envisager cette éventualité?

W.-P. Martin, qui a étudié la question, l'a fixée en 1941 à 200 unités par vingt-quatre heures : telle serait la dose requise pour un sujet ayant subi une pancréatectomie totale. On sait depuis lors, que dans cette opération, la dose quotidienne indispensable ne dépasse pas 50 unités pour un régime de 400 g de glucides au plus.

Cependant, les auteurs anglo-saxons adoptent le même critère de 200 unités : Davidson et Eddleman, Joslin, Marble aux U.S.A., Hubble en Angleterre.

En France, la majorité des auteurs, et notamment les Professeurs E. Aubertin et Boulin pensent que le diabétique moyen recevant dans son régime de 150 à 200 g de glucides, doit pouvoir être équilibré avec une dose inférieure à 100 unités d'insuline par jour. Aussi, estiment-ils logique de penser à l'insulino-résistance à partir de 150 unités. Quoi qu'il en soit, il serait illusoire d'assigner à ces doses une limite fixée à une unité près, tant il est vrai, comme le dit le Professeur Loeper, que « la ligne droite n'est pas biologique ».

Plus important, par contre, est de distinguer l'insulino-résistance vraie des fausses insulino-résistances, afin d'éviter des erreurs préjudiciables au malade. Pour cela, il faudra éliminer :

— *Les fautes de régime :*

La teneur en glucides du régime des diabétiques a subi diverses fluctuations dans les deux sens : très faible avant la découverte de l'insuline (Régime d'Allen), elle devint trop élevée après l'isolement de cette hormone (600 g/jour, Adlesberg et Porges).

Actuellement, pour la majorité des diabétologues, elle oscille entre 80 et 250 g selon les cas. Un excès de glucides par rapport à la dose d'insuline aurait pour corollaire la persistance de la glycosurie, et de l'hyperglycémie, et n'autoriserait pas à parler d'insulino-résistance. Il importe donc d'adapter les doses de glucides et d'hormone, de surveiller le malade avant de se prononcer.

— *La non-résorption de l'insuline au niveau de l'injection :*

Il n'est pas rare en effet de constater la formation *in situ* de lipodystrophies cutanées retardant ou empêchant la diffusion du produit. C'est là une autre cause d'erreur possible.

— *La glycosurie du diabète rénal :*

Conséquence d'un abaissement du seuil rénal pour le glucose. Ce syndrome s'associe, rarement il est vrai, au diabète sucré. Le contrôle de la glycémie s'impose, et permet de lever le doute.

Toutes ces précautions étant prises, et naturellement la bonne qualité du produit vérifiée, si la dose quotidienne d'insuline requise est supérieure à 150 unités, on sera alors cliniquement en droit de parler d'insulino-résistance.

Il restera à en faire, si possible, la preuve biologique pour confirmer le diagnostic clinique. Deux épreuves sont proposées dans ce but :

1° Epreuve de l'hypoglycémie insulinique provoquée.

C'est l'épreuve dite de Radoslaw (Allemagne) ou de Sendrail (France), du nom des auteurs qui l'ont introduite en clinique.

Principe :

Il s'agit d'injecter par voie I.V. au sujet à tester une petite dose d'insuline et d'apprécier l'ampleur de l'hypoglycémie consécutive par des dosages répétés de la glycémie.

Technique :

Malade à jeun depuis au moins douze heures.

Le matin à 7 heures par exemple, dosage de la glycémie basale, puis injection intraveineuse de 12 unités d'insuline ordinaire. Dosage de la glycémie toutes les vingt minutes pendant deux à trois heures.

Résultats :

Ils sont portés sur une courbe dont nous donnons un exemple dans une de nos observations. Chez le sujet normalement sensible à l'insuline, la courbe montre (Professeur Saric) :

— Une phase de chute glycémique qui correspond à l'assimilation du glucose et à la mobilisation du glycogène:

— Une phase de recharge : Ascension graduelle de la glycémie à son niveau antérieur;

— Une dénivellation glycémique : entre la glycémie basale et la glycémie minimum observée.

Cet abaissement est dans ce cas de l'ordre de 40 à 60 p. 100. Il existe du reste de grandes variations d'un sujet à l'autre (E. Aubertin et Saric).

Chez le diabétique insulino-résistant, l'abaissement de la glycémie basale est inférieur à 40 p. 100 et les deux phases de chute et d'ascension très étalées dans le temps.

Critiques :

Certaines ont été émises à propos de la voie intraveineuse qui n'est pas la voie habituelle en thérapeutique. et aussi de résultats contradictoires : cas sensible à jeun, mais réfractaire après un petit déjeuner (Aubertin). Si la dose de 12 unités s'avère insuffisante, recommencer avec une dose plus élevée (cas de Taussig). Enfin, on a pu

observer une courbe d'I. R. chez un malade normalement sensible à l'insuline (Mauriac).

Cependant, l'épreuve de Radoslaw-Sendrail reste un procédé d'exploration auquel il est bon de recourir dans l'étude de l'insulino-résistance.

2° Test d'Himsworth ou insuline glucosé.

(Expérimenté par cet auteur en 1949.)

Principe :

Soumettre le sujet à l'action simultanée de l'insuline et du glucose, doser la glycémie à plusieurs reprises pour objectiver la résultante des effets contradictoires.

Technique :

Malade à jeun comme précédemment.

Le matin : glycémie basale, puis, simultanément, on lui donne :

— Par voie intraveineuse, 5 unités d'insuline/m^2 de surface corporelle;

— *Per os*, 30 g de glucose/m^2 de surface corporelle, dans 200 cm^3 d'eau;

— Six glycémies, une toutes les dix minutes, qu'on peut pratiquer à l'aide d'une micro-méthode type Folin Wu.

Résultats :

Ils sont portés sur une courbe; trois cas se présentent :

— Chute importante et rapide, puis remontée de la glycémie : l'effet insuline l'emporte.

— Ascension de la glycémie : l'effet glucose est prédominant : courbe d'I. R.

— Le tracé reste sensiblement horizontal : la glycémie n'a pas été modifiée.

Cette épreuve, dont nous n'avons aucune expérience, a été pratiquée chez 125 diabétiques de tout âge par Darnaud, qui la considère comme le meilleur test d'exploration du pancréas endocrine. L'introduction d'un facteur tel que la surface corporelle en rend certainement l'interprétation délicate.

II. — HISTORIQUE.

Sans remonter jusqu'à Thomas-Villis, il nous paraît opportun de rappeler certaines étapes qui ont marqué l'évolution de la question du diabète :

1889 : Von Mehring et Minkowski réalisent la première ablation totale du pancréas dont ils étudiaient la la fonction exocrine et démontrent ainsi fortuitement l'origine pancréatique du diabète sucré.

1921 : Banting et Best (ce dernier étudiant de deuxième année) isolent l'insuline à Toronto (Canada) dans le service du Professeur Mc Leod.

1942 : Janbon et Loubatières de Montpellier constatent chez des typhiques que le 2254 RP causait des troubles de type hypoglycémique : point de départ des études sur les sulfamides hypoglycémiants.

1943 : Shaw Dunn détermine un diabète chez le lapin avec l'alloxane par voie intraveineuse.

1953 : Staub isole le glucagon connu et nommé tel par Murlin dès 1923.

Nous passons sous silence d'autres faits à bien des égards importants, pour en revenir à notre sujet.

Dans le numéro du « Paris-médical » du 24 décembre 1932, le Professeur P. Mauriac posait cette question : « Existe-t-il des diabètes insulino-résistants? », et terminait son article sur le ton du meilleur Molière. C'est que l'I. R. a son histoire, et il a fallu du temps, des controverses, sinon des polémiques, pour que cette notion fût définitivement admise.

La découverte de l'insuline avait fait naître un juste enthousiasme chez les praticiens, et un non moins juste espoir chez les diabétiques. Cependant, les échecs furent signalés dès le début de l'insulinothérapie dans diverses circonstances :

En 1923 par :

— Umber chez un diabétique athéromateux.
— Bosden Leech chez un autre avec cirrhose pigmentaire.

En 1924 par :

— Vedel, Baumel et Pages : au cours du diabète bronzé.
— Allen : dans un coma diabétique.
— Mahler, Pasterny, Basch : chez les obèses présentant des troubles hypophysaires.
— Widal, Abrami, Weill et Laudat : diabète bronzé.
— Von Noorden et Issac, Beck.
— Falta publiait l'observation d'un diabétique I. R., dont la glycémie accusait une élévation paradoxale après une chute légère et brève.

En 1925, les observations s'accumulent :

— Pollak : diabète avec goître, et polynévrite.
— Rosenberg et Meyer : au cours d'une opothérapie excessive chez un myxœdémateux.
— Strauss : Exophtalmie et hypertension.
— Chabrol et Hébert : Cirrhose hypertrophique.
— Foster, Langley : coma diabétique.

En 1926, P. Mauriac et E. Aubertin rapportent deux cas d'insulino-résistance et parlent de diabète par neutralisation.

Ces observations ne rallièrent pas tous les suffrages. Si certains auteurs comme F. Rathery étaient convaincus de l'existence, voire même de la fréquence de l'I. R., d'autres dont en particulier Marcel Labbé demeurèrent longtemps sceptiques, préférant substituer à la notion d'I. R. celle d'aggravation du diabète.

Cependant, les observation devinrent de plus en plus irréfutables du fait des progrès réalisés (insuline de meilleure préparation).

1931, 1936 : Falta.

1937 : F. Rathery et P. Froment.

1937, 1938 : Mauriac, Saric et Broustet.

1938 : Chabannier et Bréhaut, E. Merle.

Dans une conférence aux Journées médicales de Bruxelles de 1935, le Professeur E. Aubertin fait une étude d'ensemble et détaillée de la question.

L'accord a fini par se réaliser, et des observations continuent de paraître aussi bien en France qu'à l'étranger. Nous allons ici même en rapporter quelques-unes.

III. — OBSERVATIONS.

Voici deux observations inédites dues à l'obligeance de M. le Doyen Mauriac.

Observation I

(Diabète insulino-résistant. Cancer du poumon.)

Lucien C..., 48 ans, employé de la S.N.C.F., entre dans le service du Professeur Mauriac le 15 juillet 1939 pour diabète et pneumopathie.

Le diabète est découvert en 1936, à la suite d'une blessure au pied gauche dont l'évolution traîne en longueur. On pratique un examen d'urines qui révèle une glylcosurie de 125 g par vingt-quatre heures. Etat général excellent à ce moment, poids : 83 kg.

Le malade est soumis à un régime (dont le détail n'est pas donné), et à un traitement à l'insuline : 40 puis 20 unités par jour. La glycosurie cède rapidement et le malade abandonne pendant trois semaines le régime de restriction hydrocarbonée et l'insuline, pour les reprendre par « séries » de deux ou trois mois.

En janvier 1939, six mois avant son hospitalisation, la glycosurie est tombée à 25 g par jour, et il n'y a pas d'acétone dans les urines; la glycémie n'a pas été faite.

Les troubles pulmonaires :

Le malade tousse et crache depuis 1917. Examen radiologique complet à Toulouse en 1933 : traces de sclérose pulmonaire légère des deux côtés avec un sommet gauche s'éclairant mal à la toux. Ces examens sont renouvelés en 1934 et 1938 : rien de particulier. Pas de bacilles de Koch dans les crachats.

De janvier à mars 1939, le malade traîne une congestion pulmonaire et maigrit de 14 kg. En mai cet état s'aggrave : fièvre à 38°5, toux fréquente avec expectorations verdâtres, soif intense. Lucien C... est enfin admis à l'hôpital.

Dans ses antécédents, on note que la mère du malade est diabétique depuis 1933. L'examen de l'appareil pulmonaire révèle une image arrondie paracardiaque gauche à contours flous (cancer du poumon).

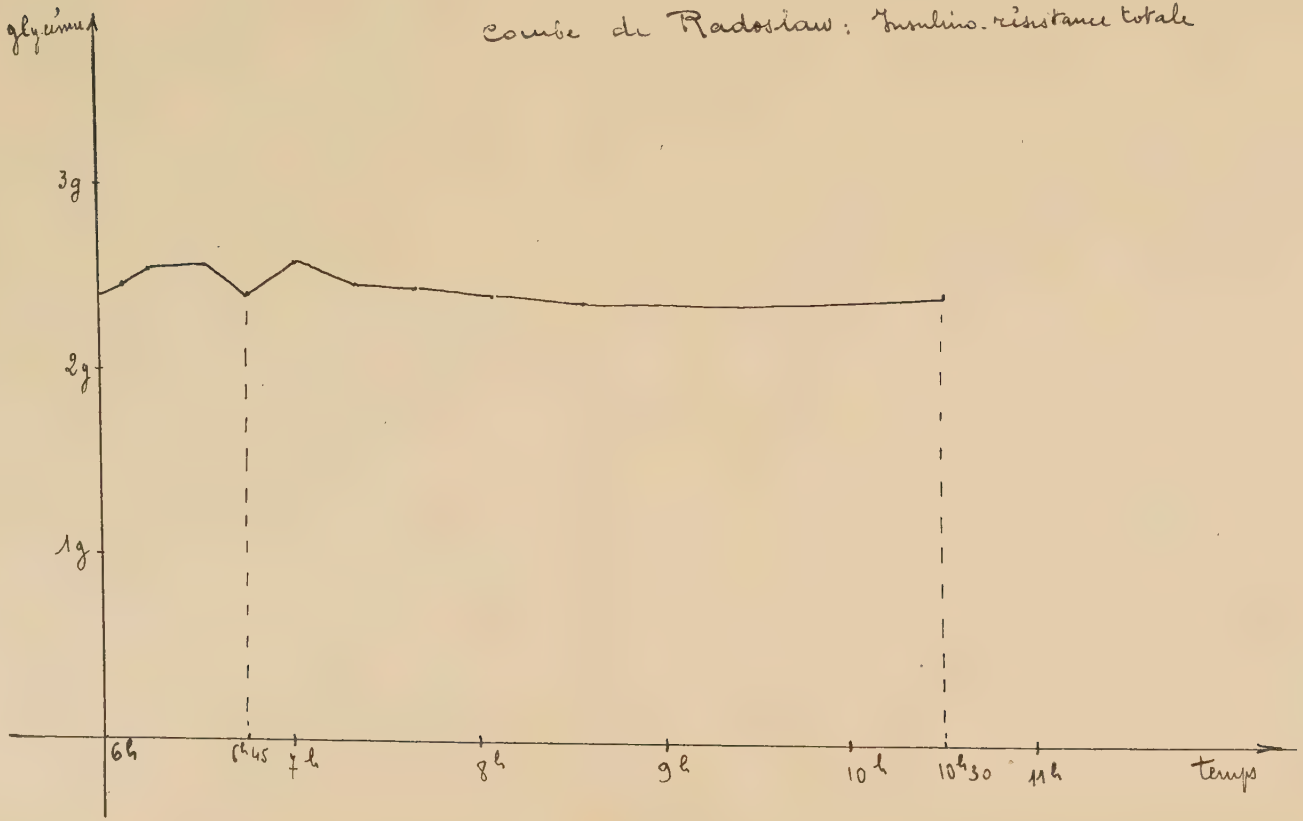
Au point de vue diabète :

Le malade est mis à un régime comportant 110 g de glucides avec 20 unités d'insuline; la glycosurie de 22 g paraît céder dès le 20 juillet avec 40 unités d'insuline. Mais, à partir de cette date, le malade ne paraît plus obéir ni au régime ni à l'insuline.

On augmente progressivement les doses de celle-ci jusqu'à 150, 165, 175 unités en trois injections : la glycosurie persiste toujours, et oscille entre 20 et 50 g par vingt-quatre heures sans acétonurie. Le 23 août on pratique une épreuve d'hypoglycémie provoquée (12 U. I.O. par voie intraveineuse).

Lucien C.. Diabète insulino-résistant (observ. n°1)

Courbe de Radosław : insulino-résistance totale



Glycémies :

6 h.	2,44 g	(glycémie basale)
6 h. 05	2,48 g	
6 h. 15	2,52 g	
6 h. 30	2,52 g	
6 h. 45	2,34 g	
7 h.	2,52 g	
7 h. 20	2,48 g	
7 h. 40	2,48 g	
8 h.	2,42 g	
8 h. 30	2,38 g	
10 h. 30	2,42 g	

Dénivellation glycémique infime de 0,10 g.

On abandonne définitivement l'insuline le 26 août, la glycosurie restant inchangée. Le malade quitte le service le 1er septembre très fatigué (poids : 61,800 kg), avec une glycémie de 2,75 g.

Observation II

(Diabète insulino-résistant, avec tuberculose pulmonaire et allergie à l'insuline.)

Louis B... entre dans le service du Professeur Mauriac le 3 janvier 1941.

En 1930, on découvre chez ce malade une glycosurie de 55 g par litre avec une diurèse de 4 litres. Il est alors admis au service du Docteur Denis, où il reçoit 5, puis 10 unités d'iloglandol matin et soir. Ce traitement est bien toléré.

Une dose équivalente d'insuline danoise est essayée quelque temps après : elle donne lieu à des troubles anaphylactiques du type urticarien (éruptions, picotements de la langue). On revient à l'iloglandol pendant cinq mois : la dose étant portée à 15 unités, le malade tombe dans un coma hypoglycémique.

Depuis cet incident, il refuse toute nouvelle injection d'insuline, et jusqu'en 1939, il suit tant bien que mal son régime à 150 g de glucides.

En 1939, à l'occasion d'accidents pulmonaires, il rentre à l'hôpital; il reçoit 10 unités (matin et soir) d'Endopancrine : nouveaux troubles anaphylactiques. Dans l'intervalle, le malade n'a eu ni prurit, ni furonculose, mais il constate que sa vue baisse, et présente depuis deux mois une impuissance sexuelle complète, et des crampes musculaires dans les mollets (éthylisme).

Examen à l'entrée (6 janvier 1941) :

— *Appareil pulmonaire :* Tuberculose du sommet droit avec B. K. dans les crachats.

— *Diabète :*

1° Urines :

Glucose	38,40 g/l
Albumine	0,02
Acétone	+
Urobiline	Traces

2° Sang :

Glucose	2,10 g
Urée	0,20
Cholestérol	1,20 g

Le 8 janvier, après le dîner, on injecte au malade 10 unités d'Endopancrine : il est immédiatement pris d'une toux violente, de dyspnée, tachycardie, cyanose intense avec sensations de fourmillements et de piqûres généralisées, en particulier à la langue. Une éruption urticarienne nette apparaît sur les fesses. Peu à peu tout rentre dans l'ordre.

Le lendemain, l'insuline Roussel essayée ne donne aucun accident.

13 *janvier :*

— Pneumothorax artificiel droit;

— Association d'insuline Roussel et Iloglandol qui s'avère inefficace malgré l'augmentation des doses (glycosurie inchangée).

25 *janvier :*

Epreuve de Radoslaw : la courbe montre une insulino-résistance totale. On complète l'épreuve par une courbe des lipides et du cholestérol. L'arrêt de l'insuline ne modifie guère la glycosurie.

Le malade quitte le service le 21 février, et revient se faire insuffler toutes les semaines. Régime : 130 g de glucides.

Entre de nouveau, au bout d'un mois, le 24 mars : bacillose limitée au sommet droit; le traitement de celle-ci paraît influencer favorablement le diabète.

25 *avril :*

Nouvelle courbe d'hypoglycémie insulinique :

6 h. : Glycémie, 1,63 g.
Cholestérol, 1,50 g.
Lipides, 5,28 g.

6 h. 05 : 12 unités d'Iloglandol Roche I.V. en deux minutes.

6 h. 10 : Fourmillements péribuccal et lingual, sensation de palais en carton, sécheresse de la bouche.

6 h. 15 : Généralisation des fourmillements à la face, aux yeux; toux quinteuse paroxystique, dyspnée asthmatiforme.

6 h. 18 : Cyanose et œdème de la face avec prurit intense, salivation et soif, hydrorrhée nasale, larmoiement, expectoration puriforme très abondante.

6 h. 23 : La crise s'amplifie, le pouls s'accélère et devient petit, le malade est anhélant.

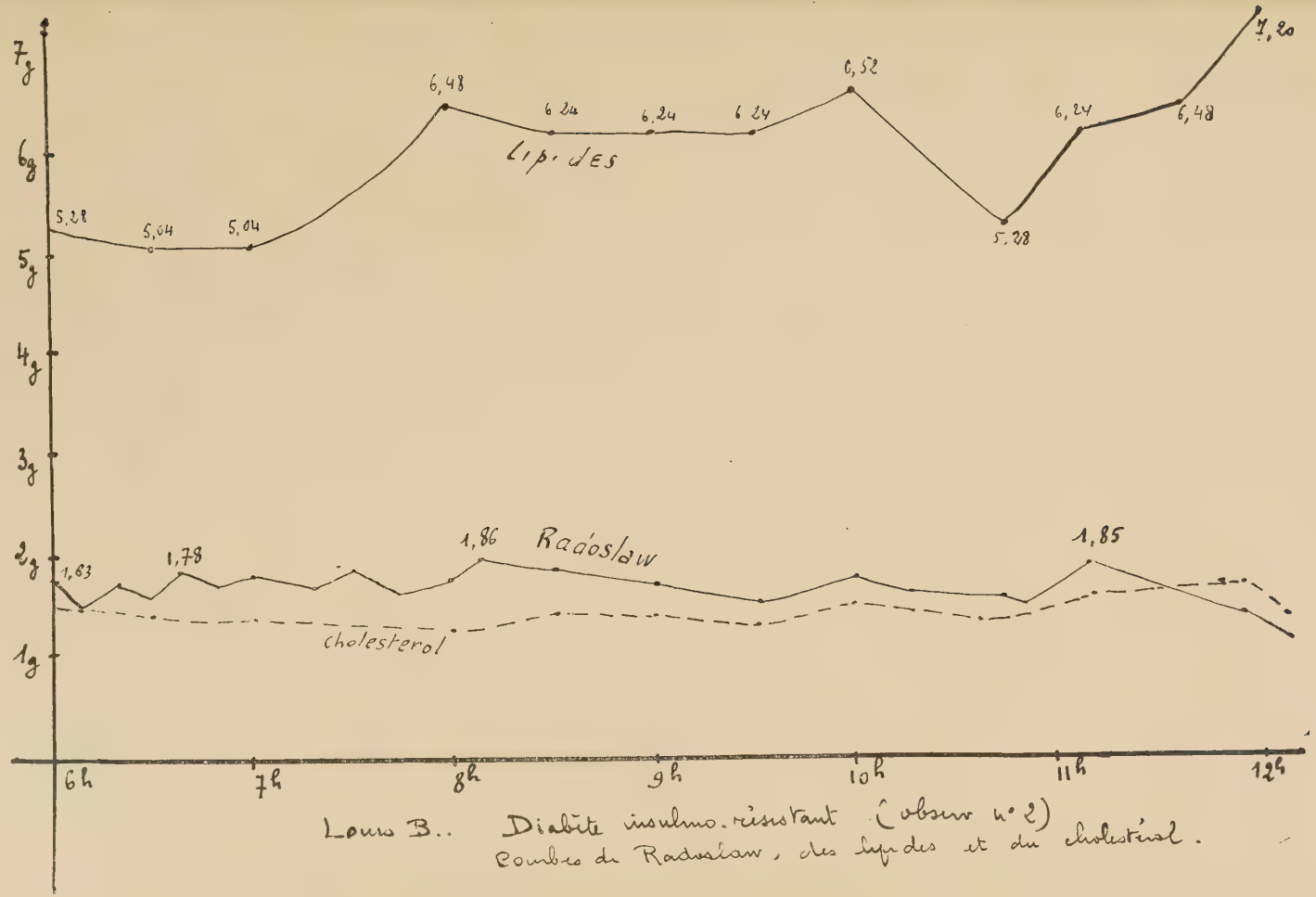
6 h. 30 : Injection intramusculaire de 1 mg d'adrénaline : amélioration au bout de dix minutes.

6 h. 45 : Seuls persistent les picotements des yeux et la cyanose de la face.

7 h. : La crise est très atténuée, la rougeur disparaît.

7 h. 45 : Tout est rentré dans l'ordre.

Les courbes ci-dessous donnent les résultats des différents dosages.



Louis B.. Diabète insulino-résistant (observ n° 2)
Courbes de Radoslaw, des lipides et du cholestérol.

Le 8 mai, le malade présente un épanchement pleural évacué à deux reprises. Il reste encore quarante jours dans le service sans insuline, suit mal son régime. Cependant, la glycosurie vérifiée les 9, 12, 24 et 30 mai est nulle ou infime. Il est transéaté à Feuillas le 20 juin.

Observations recueillies dans le service de M. le Professeur DE GRAILLY :

OBSERVATION III

Diabète hypophysaire insulino-résistant, acromégalie et hirsutisme.

Il s'agit d'une femme de 62 ans, Marie-Louise E..., qui entre dans le service le 25 avril 1956. Annoncé par une soif importante et un prurit vulvaire particulièrement tenace, son diabète est apparu il y a trois ans. Ces troubles disparaissent temporairement à la suite d'un traitement institué par le médecin de la malade.

Au mois d'avril 1956, celle-ci présente des nausées, de la diarrhée, une dyspnée d'effort avec œdèmes des membres inférieurs et, compte tenu des conditions défectueuses dans lesquelles elle vivait, son médecin lui conseille l'hospitalisation.

Examen à l'entrée :

Acromégalie connue de longue date avec tous les signes classiques : accroissement de volume des extrémités, mains, pieds (changements de pointure des chaussures et des gants), de la face : nez, lèvres; macroglossie, voix grave, pilosité très marquée au niveau du menton, des avant-bras, du pubis et des jambes.

Dans les antécédents : aménorrhée à 36 ans, syphilis contractée à 17 ans, traitée d'abord à Toulouse, puis à Bordeaux. En dehors d'une légère hépatomégalie, l'examen des autres appareils ne révèle rien de particulier.

Recherches concernant le diabète et examens complémentaires :

— *Urines :*

Glucose		80 g/l
Acétone		Traces
Volume		1.250 cm³/24 h.
Albumine		0,30 p. 1.000

— *Sang :*

Glucose		2 g p. 1.000
Urée		0,50
Chlorémie totale		2,60 g
Ca		0,90 p. 1.000
Psérique	Minéral	0,035 p. 1.000
	Total	0,130 p. 1.000
Na		3,59 g
K		0,158
N.G.	Globules rouges	4.400.000
	Globules blancs	5.200
F.L.	Poly-neutro	73 p. 100
	Poly-éosino	2 p. 100
	Poly-baso	0 p. 100
	Monocytes	7 p. 100
	Lymphocytes	18 p. 100
R.A.		67 vol.

MB + 42.

Dosage : 17-cétostéroïdes : 17,5 mg/24 h.

Radiographie de la selle turcique : Importante augmentation de la selle turcique avec refoulement des parois supérieures du sinus sphénoïdal ainsi que des apophyses clinoïdes postérieures.

Epreuve d'hypoglycémie provoquée : insulino-résistance.

Traitement :

On ordonne à la malade :

— Un régime contenant 150 g de glucides;

— Deux comprimés de cycladiène 5 par jour;

— Trente unités d'insuline-retard par jour.

Le diabète n'est pas modifié, la glycosurie se maintient à 78 g/l. On propose alors, mais en vain, une radiothérapie hypophysaire ou une intervention chirurgicale. La malade refuse ces opérations et quitte le service le 18 mai 1956 au bout d'un mois de séjour.

Observation IV

Il s'agit cette fois d'une femme de 78 ans, Mme A..., entrée dans le service dans un coma diabétique en janvier 1950 :

— Glycémie : 5 g p. 100.

— Glycosurie considérable : 180 g/l.

— Acétonurie intense.

— R. A. : 20 vol.

Elle présentait une gangrène au pied gauche. Hirsutisme très marqué surtout au niveau de la face : barbe abondante et moustaches fournies, faciès masculinisé.

Des doses considérables d'insuline : 100, 200, 350 unités et plus toutes les demi-heures, sont administrées, et n'ont pas d'action sur la glycosurie, la glycémie et l'acétonurie. La malade meurt trente-six heures après son admission à l'hôpital.

Autopsie limitée mais précoce (opposition de la famille) : grosses surrénales avec adénomatose diffuse de la corticale.

Il s'agissait d'un syndrome d'Archard et Thiers (diabète des femmes à barbe) avec insulino-résistance.

IV. — CONDITIONS D'APPARITION ET FORMES CLINIQUES.

L'insulino-résistance, comme nous le montrent déjà ces quatre observations, peut apparaître dans des circonstances, et sous des formes cliniques bien variées. Nous allons les passer rapidement en revue :

1° Conditions d'apparition.

a) *Les infections :*

Qu'elles soient bénignes ou graves, lorsqu'elles surviennent chez le diabétique, elles sont susceptibles de diminuer l'activité de l'insuline. Il peut en être ainsi en cas de tuberculose, furoncles, abcès, panaris, gangrène...

Parmi les nombreux cas publiés de ce genre, l'un des plus récents et aussi des plus spectaculaires, concerne une diabétique de Hampton, porteuse d'un volumineux abcès : elle reçut 11.425 unités en vingt et une heures.

Il faut noter toutefois que l'intensité de l'I. R. n'est pas obligatoirement proportionnelle à la gravité de l'infection. Il arrive même que l'infection s'accompagne d'hypersensibilité à l'insuline : chez une malade du Professeur Mauriac, atteinte de scarlatine, on fut obligé de diminuer les doses d'insuline.

b) *Le coma diabétique :*

Très fréquemment, dans cette éventualité, l'accroissement des doses, si le malade était soumis à l'insuline, où les doses fortes d'emblée s'imposent.

Il constitue un cas d'urgence dont on connaît par ailleurs le taux élevé de mortalité (46 % dans certaines estimations), et qui commande un traitement bien conduit,

afin d'éviter dans la mesure du possible « ces morts inutiles du coma diabétique » que déplore Joslin.

Voici quelques exemples d'I. R. dans le coma diabétique, traités avec plus ou moins de succès :

— Cas de Taussig ..... 1.100 u/j.
— Cas de Wiener ..... 3.250 u/j.
— Cas de Graefe ..... 3.240 u/j.

et plus récemment :

Boulin et Uhry ..... 4.690 u/j.
Boulin ..... 19.100 u en 19 h.
Hampton et collab. .. 21.750 u. en 16 h.
Sheppart ..... 56.080 u en 26 h.

c) *Les affections du foie :*

Les cirrhoses, l'ictère, mais surtout l'hémochromatose. Sur 4.266 diabétiques observés pendant quatorze ans, Boulin relève 70 cas d'hémochromatose (tandis que Joslin en notait 17 sur 13.000 malades).

Il constate que ce type de diabète présente une insulino-résistance « permanente, chronique, définitive et évolutive ».

L'épreuve de Radoslaw présente un abaissement glycémique toujours inférieur à 40 p. 100. Dans le diabète bronzé, l'insulino-résistance survient tardivement. Elle n'est pas fatale : un cas de Gott s'est montré sensible à l'insulinothérapie.

d) *Certains troubles endocriniens :*

En premier lieu, l'*acromégalie* (notre observation III).

Le diabète est assez fréquent au cours de l'évolution de l'acromégalie : Pierre-Marie l'a observé dans 50 % des cas, Cushing et Davidoff dans 25 %. Le caractère essentiel de ce type de diabète est d'être en général peu sensible à l'action de l'insuline. La résistance est absolue (Colwel, Ulrich, Falta), ou relative, quelquefois même inexistante. Nous verrons plus loin le mécanisme invoqué pour l'expliquer.

Le diabète stéroïdien : Son existence à l'état pur a été mise en doute malgré les expériences d'Ingle (Mme Triantaphyllidis). Cependant, la plupart des troubles révélateurs d'un hypercorticisme s'accompagnent d'un diabète, lequel est un symptôme tantôt secondaire (syndrome de Cushing), tantôt de premier plan. Il se rencontre volontiers chez la femme autour de la cinquantaine, et aussi chez l'enfant; comme le précédent, il est peu sensible à l'action de l'insuline, et susceptible de complications brusques (notre observation IV).

La maladie de Basedow : L'hyperthyroïdie peut s'associer à un diabète : tantôt elle le précède (dans 85 % des cas d'après Wilder, Joslin), tantôt elle le suit (Beidleman, Balfour); exceptionnellement, les deux syndromes sont simultanés (Labbé, Aubertin). Là, encore, il s'agit d'un diabète généralement insulino-résistant, difficile à équilibrer.

e) Enfin, l'I. R. peut se rencontrer dans divers états morbides tels que ictus, encéphalites, réactions allergiques, obésité, leucémie, rhumatisme et même, chose curieuse, en dehors de tout diabète.

C'est ainsi qu'il fut donné à Banting d'observer en 1938 une I. R. chez un schizophénique non diabétique, traité par cure de Sakel : 1.000 unités d'insuline restèrent sans effet.

Des cas analogues ont été publiés depuis par Boulin. Lowell.

2° Formes cliniques.

Elles sont variables :

a) *Dans le temps :*

— *Type prolongé :* Durée de quelques semaines à plusieurs années. Davidson et Eddleman, qui ont noté 50 cas de longue durée, appellent ce type l'I. R. « vraie ». Smelo a suivi une jeune diabétique pendant quatre ans en lui administrant quotidiennement 850 unités d'insuline.

Un diabétique de Marble, atteint de rhumatisme, resta insulino-résistant pendant quatorze ans.

— *Type temporaire :* Durée de quelques jours, ou même des heures.

Ce type est assurément le plus fréquent; se rencontre notamment dans les infections et le coma diabétique. Il exige parfois des doses énormes d'insuline, comme nous l'avons indiqué plus haut.

Certaines observations font état d'I. R. apparues à la suite d'une violente émotion. Notons, enfin, que l'installation de l'I. R. est brutale ou progressive selon les cas.

b) *Dans l'action de l'insuline sur le syndrome biologique :*

Aucune action : c'est l'insulino-résistance globale, celle qu'on pourrait appeler insulino-insensibilité, à vrai dire exceptionnelle.

Certains éléments du syndrome sont corrigés à l'exclusion des autres : ce sont les I. R. dissociées.

Exemples : l'hyperglycémie seule persiste alors que glycosurie et cétonurie ont cédé comme si le traitement a eu pour effet d'élever le seuil rénal pour le glucose.

Inversement, la glycémie tend seule à revenir à la normale, ou bien encore, l'état général paraît nettement amélioré, alors que le syndrome biologique reste sensiblement inchangé.

Telles sont, rapidement esquissées, les différentes formes cliniques que peut revêtir l'insulino-résistance.

Il reste à en expliquer maintenant la physiopathologie.

DEUXIEME PARTIE

MECANISME DE L'INSULINO-RESISTANCE

A priori, il semble impossible de donner une explication univoque à un syndrome aussi polymorphe que l'I. R., et cela d'autant plus que chaque diabétique peut poser des problèmes complexes liés à l'âge, au sexe, à l'hérédité.

A la lumière des progrès de la biologie et de la biochimie, on a tenté d'expliquer l'I. R. dans le contexte clinique où elle se présente, faute de pouvoir trouver une théorie valable dans tous les cas.

Mais, avant d'aborder cette question, il nous paraît opportun de rappeler le mode d'action de l'insuline :

1° L'insuline dans la glycérorégulation.

a) *L'insuline :* Protéine renfermant la plupart des acides aminés, à molécule riche en soufre, isolée du pancréas des animaux, dosage biologique et non pondéral du fait de l'action variable des différentes préparations : la plupart des insulines commerciales ont un titre de 22 u/mg, l'étalon de 1950 étant de 23,9 à 25 u/mg. Les préparations sont de deux groupes :

— *Les insulines à action brève* (< 8 h.) :

— Insuline ordinaire ou amorphe I. O. ;

— Insuline cristallisée : c'est elle qui est livrée actuellement.

— *Les insulines à action lente* (> 8 h.) :

— Insuline-Protamine (Hagedorn en 1934);
— Insuline-Protamine zinc I. P. Z. (Scott, 1936) (si le taux de Zn est > 0,9 p. 100 pas d'hypoglycémie);
— Insuline-Histone;
— Insuline-globine-zinc;
— N. P. H. 50 : I. P. Z avec 0,50 mg de protamine par 100 unités;
— Di-Insuline (Hallas-Möller, 1949) : mélange I. O. plus Iso-insuline, l'iso-insuline étant une I. O. traitée par un isocyanate (il existe deux di-insulines : 50 et 75);
— Insuline au zinc (Halla-Möller, 1951) (2 mg Zn par 1.000 unités) :
  — Semi-lente,
  — Lente,
  — Ultra-lente.

b) *Mode d'action :* Secrétée par les cellules B des îlots de Langheraus, l'insuline est une hormone essentiellement hypoglycémiante. Elle permet en effet :

Le métabolisme des glucides :

L'expérience a montré que l'insuline abaisse le taux du sucre sanguin même après hépatectomie (Mann et Magath); *in vitro,* elle accélère l'utilisation du glucose par les tissus (Burn et Dale).

La première étape, fondamentale, du métabolisme des glucides consiste en une phosphorylation (Cori et collab.) :

Glucose + A. T. P. ➘ glucose-6-phosphate.

Cette réaction, à partir de laquelle glycogéno-genèse et toute la chaîne de l'oxydation hydrocarbonée deviennent possibles, est catalysée par l'hexokinase.

Le rôle de l'insuline serait selon la théorie la plus généralement admise, d'activer l'hexokinase, et de rendre son action efficiente.

La synthèse du glycogène :

L'insuline abaisse donc la glycémie en favorisant d'une part le métabolisme du glucose, d'autre part sa mise en réserve sous forme de glycogène dans le foie et les espaces lacunaires.

Le maintien de la constante glycémique exige de la part de l'organisme la mise en jeu, sous le contrôle du système nerveux, d'un système hyperglyciant antagoniste de l'insuline, et qui comprend : l'hypophyse antérieure, les surrénales, la thyroïde, le pancréas lui-même par ses cellules α.

2° Facteurs de l'insulino-résistance.

a) L'antagonisme endocrinien :

— *Rôle de l'hypophyse antérieure :* La coïncidence fréquente du diabète et de l'acromégalie a amené les auteurs à chercher une relation de cause à effet entre ces deux syndromes. Colwell avait pensé tout d'abord que l'hypophyse intervenait en freinant la sécrétion de l'insuline par le pancréas. Son rôle a été mis en évidence surtout par les expériences de Houssay reprises par Young :

— L'hypophysectomie chez le chien rendu diabétique par ablation du pancréas, améliore ce diabète, alors que l'injection d'extrait antéhypophysaire l'aggrave (Houssay).

— Si l'on injecte cet extrait à un chien normal, on détermine un diabète d'abord réversible, à la longue définitif (expérience suffisamment poussée).

Ce facteur diabétogène a été assimilé par Davidson et Campbell à l'hormone somatotrope. On admet actuellement qu'elle intervient dans la glycorégulation par le processus suivant :

— Elle inhibe l'hexokinase, catalyseur indispensable de la phosphorylation, et par suite, diminue l'assimilation du glucose.

— Elle favorise la néoglycogénèse par catabolisme pro-

tido-lipidique, et la glycogénolyse par l'intermédiaire du glucagon dont elle activerait la sécrétion.

L'ensemble de ces phénomènes a pour conséquence une hyperglycémie sur laquelle l'insuline aura peu d'effet, l'hexokinase étant rendue inactive.

Il semble cependant que cet antagonisme ne se manifeste pas toujours : chez le lapin à foie exclu, HIMSWORTH n'a pas réussi avec des extraits antéhypophysaires à remonter l'hypoglycémie consécutive à cette opération. Cet antagonisme ne serait pas absolu selon RUSSEL, et ne se manifesterait pas sur l'hexokinase cérébrale (CORI). De plus, il existe des diabètes insulino-sensibles au cours de l'aéromégalie.

Comme corollaire, on pourrait penser rencontrer fréquemment un diabète dans d'autres cas d'hyperactivité antihypophysaire, par exemple, dans le gigantisme; l'hormone somatotrope agirait plutôt dans ces cas au niveau des cartilages de conjugaison (DARNAUD).

— *Rôle de la surrénale* : INGLE a créé chez le rat un diabète en lui injectant de la cortisone : diabète très peu sensible à l'action de l'insuline. La surrénale est hyperglycémiante par l'adrénaline, et les glucocorticoïdes : cortisone et 17-hydroxycorticostérone notamment. Ces glucocorticoïdes seraient antagonistes de l'insuline, en neutralisant comme plus haut l'hexokinase.

Ce diabète stéroïdien apparaît chez l'homme au cours des états d'hyperactivité corticosurrénale (directe ou indirecte) : syndrome de Cushing avec hirsutisme, obésité, augmentation des œstrogènes, du prégnanédiol et 17-cétostéroïdes urinaires.

Généralement bien supporté, au début, il se termine souvent par une aggravation brusque et la mort dans le coma. C'est vraisemblablement le cas de notre observation IV dont le protocole opératoire est assez significatif.

Théoriquement, une insuffisance corticosurrénale devrait avoir pour conséquence une hypoglycémie. Or, l'associa-

tion diabète-maladie d'Addison a été observée (17 cas retenus par Gilbert-Dreyfus et collab.). Mieux, un cas de maladie d'Addison avec I. R. a fait l'objet d'une thèse à Bordeaux en 1955. Peut-être dans ces observations s'agirait-il d'une coïncidence?

— *Rôle de la thyroïde :* Comme la surrénale, la thyroïde favoriserait la néoglycogénèse par l'intermédiaire de la thyroxine et contribuerait ainsi à élever la glycémie. Mais en fait, son rôle est bien moins important que les précédents.

Tous ces phénomènes sont, du reste, étroitement liés, compte tenu des relations entre l'hypophyse et les autres glandes hormonales.

En matière de glycorégulation, l'hypophyse elle-même ne serait qu'un relai, le « chef d'orchestre » étant l'hypothalamus.

b) **Les lésions du foie et l'hémochromatose :**

Depuis Claude Bernard, on sait que le foie constitue le principal réservoir de glycogène. En cas de lésion dégénérative étendue de son parenchyme, comme dans le diabète bronzé, cette fonction peut être perturbée, entraînant une hyperglycémie, d'où entrave à l'action de l'insuline.

Cependant, l'inconstance du diabète, et *a fortiori* de l'I. R., dans les insuffisances hépatiques, ne permet pas de considérer cette explication comme suffisante.

c) **Conception humorale :**

Formation d'anticorps anti-insuline :

L'insuline est une protéine étrangère injectée au malade par voie parentérale. La formation d'anticorps a donc été invoquée dans certaines I. R.

Des travaux récents se sont efforcés de mettre en évidence l'activité anti-insuline du sérum de malades présentant divers degrés d'I. R. :

Chez deux malades indemnes de toute affection, sans signes hypophyso-surrénaliens, l'électrophorèse du sérum a montré des taux de γ-globulines de 36 et de 44 p. 100, avec baisse notable de l'albumine (Boulin et collab.). Les mêmes auteurs citent le cas d'un malade qui, après une période d'I. R. sévère, présenta une périartérite noueuse avec hyper-γ-globinémie à 44 p. 100.

De Philippi et Iannacone ont trouvé chez un autre un taux de 24 p. 100 de γ-globulines; celles-ci isolées et injectées au rat, cet animal ne présenta pas d'hypoglycémie après avoir reçu ensuite de l'insuline. Poussant plus loin cette investigation, Loveless et Cann, après électrophorèse convection du sérum d'un I. R., ont montré que le pouvoir neutralisant sur l'insuline des diverses fractions était fonction de leur teneur en γ-globulines.

Berson et collab., à l'aide d'une insuline marquée à l'I_{131}, ont montré que l'hormone se fixait sur les γ-globulines. Les travaux de Bornstein s'orientent vers les mêmes recherches : dosage de l'insuline *in vivo*, ou action de mélange insuline-sérum I. R. sur le diaphragme isolé du rat (il y a baisse de la synthèse du glycogène).

Cependant, le pouvoir antigénique de l'insuline doit être très faible, sinon on s'expliquerait mal que son administration prolongée ne s'accompagne pas à coup sûr de troubles graves et d'I. R., la rendant impropre à la thérapeutique.

Cette conception a d'ailleurs été critiquée du fait des résultats discordants observés chez l'homme et chez l'animal.

Pour Berne et Wallerstein, le sérum de la majorité des I. R. ne présente pas une activité anti-insuline décelable. On s'est demandé aussi si le pouvoir antigénique n'était pas lié à des impuretés supportées par l'insuline.

Neutralisation enzymatique :

Certains auteurs, dont Mirsky, ont mis en évidence la neutralisation *in vitro* de l'insuline par des tissus animaux

ou leurs extraits (foie et rein surtout) et par le sérum de malades atteints de leucémie ou d'affections purulentes graves.

Le facteur responsable serait une substance enzymatique thermolabile : l'insulinase.

On peut émettre à propos de ces travaux les mêmes réserves que plus haut.

Allergie :

Une de nos observations fait état de phénomènes allergiques survenus au cours du traitement d'un diabète qui s'est révélé par la suite insulino-résistant.

Des cas analogues ont été signalés : 12 observations sur 54 I. R. relevées par Smelo depuis 1948 avec réactions locales et générales; une de Spoot et Dyer avec réactions très prononcées, test cutané positif avec diverses préparations d'insuline et deux réactions de Prausnitz-Kustner négatives. Le sérum de ce dernier malade a neutralisé l'insuline *in vitro* par la méthode de Bornstein.

Aucune action des antihistaminiques. Il semble cependant que les deux états : I. R. et allergie, soient indépendants l'un de l'autre au point de vue de la pathogénie.

d) **Dans l'infection :**

On a accusé successivement l'action directe des germes ou des produits de leurs sécrétions, le pus formé, le retentissement surrénalien. Mais ces causes n'ont pas été retenues. L'insuline n'est détruite *in vitro* que par les germes protéolytiques (Aubertin).

Rosenthal a montré qu'en cinq minutes 1 cm^3 de pus neutralisait 500 unités d'insuline, et que le phénomène ne se produisait pas si, au préalable, le pus a été soumis à l'ébullition.

Cette expérience semble préfigurer la théorie enzymatique, et paraît plausible dans certaines infections. Il est vrai que l'I. R. peut se voir au cours d'infections non sup-

puratives : léger état grippal, spirochétose ictéro-hémorragique, troubles gastro-intestinaux (L. Ambard).

e) **Dans le coma diabétique :**

Ce stade correspond à un trouble profond du métabolisme intermédiaire : ralentissement de la combustion de l'acide pyruvique, acidose, déshydratation, perte d'électrolytes. L'on conçoit dès lors que la mort puisse s'ensuivre si le traitement est tardif, même au cas où l'insuline reste active.

Il arrive toutefois que, malgré un traitement précoce, l'I. R. devienne évidente. Le mécanisme de celle-ci paraît des plus complexes : action de l'acidose, antagonisme de l'hypophyse et des surrénales, perturbations enzymatiques? Peut-être pourra-t-on dans l'avenir préciser le facteur en cause?

TROISIEME PARTIE

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

1° Pronostic.

Il est fonction de divers facteurs : durée, intensité, troubles concomitants, et de la gravité du diabétique.

Généralement facile à juguler dans les infections, l'I. R. demeure grave dans le coma diabétique grevé d'une importante mortalité. L'issue reste aussi incertaine dans les diabètes hypophysaire et stéroïdien.

2° Traitement.

« Au cours d'une insulinothérapie prolongée, la vie durant, chez un malade, même le plus docile aux avis médicaux, même les plus autorisés, on peut dire que la menace de l'hypoglycémie est la règle. » (SENDRAIL.) Cette règle doit être d'autant plus présente à l'esprit que dans l'I. R., on se trouve contraint de donner de fortes doses d'insuline.

En effet, une I. R. peut céder à une dose très voisine d'une autre apparue inefficace, comme s'il existait un seuil d'activité dans ce cas.

En guise de prophylaxie, il sera bon de traiter tout particulièrement les infections même minimes, et de mettre en œuvre un traitement bien conduit du diabète : insuline à bon escient, et régime convenable.

Le traitement proprement dit :

Il sera autant que possible étiologique :

a) *Contre les infections :* antibiotiques.

b) *Dans le diabète hypophysaire :*

La radiothérapie hypophysaire a donné quelques résultats appréciables à certains auteurs. Mais, dans l'ensemble, ces résultats sont souvent passagers. Parfois, même, on note une aggravation du syndrome. Pour Peters l'échec est la règle.

L'hypophysectomie : opération à laquelle le malade ne se soumet pas aisément, et qui à la vérité n'agit pas mieux que l'irradiation. Chabannier, Puech et Lobo Onell l'ont essayée.

Frénateurs hypophysaires : Les hormones sexuelles ont une action frénatrice sur l'hypophyse et pourraient théoriquement réduire l'I. R.

En 1945, Perez et Rocca, en administrant 50.000 unités de folliculine pendant dix jours à une diabétique I. R., avec hyperpituitarisme, réussirent à faire disparaître, ou presque, glycémie et glycosurie. Mais l'effet fut là aussi transitoire.

Un traitement aux œtrogènes ou à la testostérone selon les cas sera utile à tenter.

c) *Autres indications éventuelles :*

La thyroïdectomie (un succès de Lammli en 1937) et la surrénalectomie partielle.

L'irradiation de la thyroïde jusqu'à 5.700 r. n'a pas amélioré l'I. R., dans une observation récente du Professeur E. Aubertin.

d) *Régime :*

Sera surveillé et adapté à la dose d'insuline, Boulin signale l'action favorable dans certains cas de la cure de légumes verts : 800 g avec un peu de beurre pendant huit jours.

e) *L'insuline :*

Dans la majorité des cas, c'est à elle qu'on devra s'adresser :

— *Choix :* De préférence l'insuline ordinaire pour éviter un risque de coma hypoglycémique avec les insulines à action lente.

— *Associations préconisées :*

Le mélange : 2 parties I. P. Z. + 1 partie I. O. donnerait de bons résultats (J. Vague).

Boulet, Mirouze et coll. préconisent le mélange à trois insulines : dans la même seringue : I. O. + I. P. Z. + N. P. H. en une injection quotidienne.

Dans les lipodystrophies cutanées, les mêmes auteurs ont utilisé l'hyaluronidase pour permettre la diffusion de l'hormone.

— *Doses :* Elles seront progressivement augmentées sous le couvert d'examens de laboratoire répétés, et avec à portée de la main du sérum glucosé.

Dans le coma diabétique : sérum mixte, tonicardiaques, dosage de la R. A., et hautes doses d'insuline. Mais un tel traitement ne peut être entrepris que dans un service spécialisé.

En cas d'échec avec une variété d'insuline, il sera bon d'en essayer une autre. A cet égard, Greene et Thatcher rapportent le cas rare d'I. R. à l'I. P. Z., sans résistance à l'insuline ordinaire.

Signalons aussi que dans l'hémocromatose avec diabète I. R., le traitement mixte B. A. L.-testostérone a été essayé et s'est montré favorable dans un cas de Boulet et coll.

f) *Sulfamides hypoglycémiants :*

Leur action inhibitrice sur les cellules α du pancréas

(Larbatières) pourra peut-être être mise à profit pour réduire certaines insulino-résistances.

Enfin, il est indispensable de créer autour du malade une atmosphère de repos et de calme, compte tenu de l'influence du système nerveux central.

CONCLUSIONS

Soupçonnée dès le début de l'insulinothérapie, l'insulino-résistance s'est affirmée comme une entité bien définie à la suite de multiples observations, et n'est plus contestée actuellement.

Incident fâcheux, elle doit retenir l'attention du praticien en matière de traitement du diabète sans pour autant constituer pour lui une hantise, car sa fréquence reste somme toute relativement faible.

Elle survient dans des circonstances très diverses, au cours des infections, du diabète bronzé, du coma diabétique, et certaines hyperactivités hormonales : acromégalie, hypercorticisme surrénalien, accessoirement maladie de Basedow.

Sa physiopathologie est directement liée à celle du diabète lui-même. Or, celle-ci, malgré les grands progrès réalisés dans son étude, grâce à l'expérimentation sur l'animal et à la biochimie, n'est pas encore entièrement élucidée.

Les résultats contradictoires observés d'un homme à l'autre et de l'animal à l'homme, ne permettent pas de conclusions formelles. Toutefois, dans certains cas particuliers, le mécanisme de l'insulino-résistance peut être interprété comme nous l'avons montré d'une façon acceptable. Mais, dans bien d'autres, il demeure encore incertain. Il est vrai que de nouvelles voies de recherche sont ouvertes qui permettront certainement dans l'avenir de mieux connaître ce phénomène complexe.

Dans tous les cas, lorsqu'il soupçonne une insulino-résistance, le praticien se gardera de tout traitement

intempestif : il devra tout d'abord faire un diagnostic sûr; éliminer les causes liées au régime, à la non-diffusion du produit, à un diabète rénal éventuel; pratiquer une épreuve de Sendrail.

Alors, seulement, il entreprendra un traitement autant que possible étiologique dont le pivot reste bien souvent l'insuline.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire

Vu ;

Le Doyen :

R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :

Le Président :

R. DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer

Bordeaux, le 18 juin 1957,

Le Recteur d'Académie ,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Alvarez (L.-M.), Pupi (R.) & Raffaele (J.-F.). — Insulino-résistance. *Prensa med. argent.*, 1954, **41**, 2736-40.

Ambard (L.). — Le diabète et sa pathogénie, Masson, 1946.

Aubertin (E.). — L'insuline, Doin, 1926, 284, 297.

— L'insulino-résistance. *Bruxelles médical*, 1936, n° 3, 454-476.

— Etat moderne du diabète. *Journal de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1952, **129**, 1064-1078.

Aubertin (E.) & Martin (C.). — A propos d'un cas de diabète et de maladie de Basedow apparus simultanément au cours d'un état émotionnel. *Le Diabète*, n° 6, novembre-décembre 1956.

Axelrod (A.-R.), Lobe (S.), Orten (J.-M.) & Myers (G.-B.). — Résistance à l'insuline. *Ann. Int. Méd.*, 1947, **27**, n° 4, 555-574.

Banting, Franck & Gairns. — *Am. Journ. of Psych.*, 1938, **95**, 562.

Beattie (J.). — Résistance à l'insuline consécutive aux lésions hypothalamiques. *Brit. Med. J.*, 1954, n° 4874, 1287-1290.

Berne (R.-M.) & Wallerstein (R.-S.). — Rôle des anticorps dans la résistance à l'insuline : relation d'un cas. *J. Mount Sinaï Hosp.*, 1950, **17**, n° 2, 102-111.

Bernstein (C.), Kirsner (J.-B.) & Turner (W.-J.). — Rôle antigénique de l'insuline (exp. sur animal). *Journ. Lab. Clin. méd.*, 1938, **23**, 938.

Berry (M.-G.) & Helwig (F.-C.). — Un cas de diabète sucré résistant à l'insuline. *Am. Journ. Med.*, 1948, **4**, 923-26.

Berson (S.-A.), Yalow (R.-S.), Bauman (A.) & coll. — Rôle antigénique de l'insuline : insuline manquée à l'I_{131} chez des sujets préalablement insulinisés. *Journ. of Clin. investig.*, 1956, **35**, 170.

Bornstein (J.) & Lawrence (R.-D.). — Two types of diabetes mellitus with and without available plasma insulin.

Bornstein (J.) & Trewhella. — An anti-insulin factor in the plasma of some cases of diabetes mellitus. *Endocrinology*, 1951, **7**, 33.

Boschi (G.). — A propos de la radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré. *Presse médicale*, 1936, 1764.

Boulard. — Diabète avec syndrome hypophysaire et insulino-résistance. Action de la radiothérapie. *Algérie méd.*, 1948, n° 3, 181-184.

Boulet (P.), Mirouze (J.) & Fruteau de Laclos (C.). — Mélange à 3 insulines (I O, I P Z, N P H) en injection quotidienne unique dans le traitement des diabètes insulino-instables et insulino-résistants. *Presse médicale*, 1953, **61**, n° 70, 1428-1430.

— Association insuline-hyaluronidase. Son intérêt dans les lipodystrophies insuliniques. *Presse médicale*, 1954, **62**, n° 35, 748.

Boulet (P.), Serre H., Mirouze (J.) & Fabre (S.). — Diabète sucré maigre insulino-résistant révélateur d'une hémochromatose. *Montpellier méd.*, 1955, **98**, n° 2, 149.

Boulin (R.). — Le diabète, Exj. Scient. Franç., Paris, 1947.

— Le traitement du diabète sucré, Doin, Paris, 1956.

Boulin (R.) & Lapresle (C.). — Insulino-résistance. *Revue médicale française*, novembre 1956, 585.

— Augmentation des γ-globulines au cours de l'insulino-résistance. *Le Diabète*, janvier-février 1956.

— Périartérite noueuse apparue chez un diabétique après une période d'insulino-résistance sévère. *La Presse médicale*, 1955, **63**, 1433.

Boulin (R.) & Uhry. — Un cas typique d'insulino-résistance dans le coma diabétique. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 4 juillet 1947.

Brentano (C.). — Résistance à l'insuline et thyroïde. *Acta neuroveget.*, 1954, **9**, n° 1-4, 302-307.

Cannavo (L.). — Insulino resistenza e irradiazoni Röntgen della regione ipofisania. *Il Policlino Sez Pratica*, 1936, **43**, 1099-1106.

Cardonnet (L.-J.). — Sur un cas d'I.R. avec allergie généralisée. *Presse médicale*, 1949, nw 18, 243.

Carrière (G.), Gineste (P.-J.) & Belbenoit. — La résistance à l'insuline dans les affections du foie. *Gazette des Hôpitaux*, 1935, n° 86, 1447.

Charbonnier (H.), Puech (P.), Lobo-Onell (C.) & Lelu (E.). — A propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave. *Presse médicale*, 1936, n°s 47 et 49, 938 et 986.

Charbonnier (H.), Bréhaut (J.) & Donoso (R.). — Un cas de diabète grave I R amélioré par une splanchnicectomie gauche. *Presse médicale*, 1938, n° 38, 755.

Chabrol & Hébert. — *Paris médical,* 1925, **1**, 453-457.

Chassagnard (S.). — De l'insulino-résistance. Thèse, Paris, 1948, n° 85.

Collens (W.-S.) & Banowitch (M.-M.). — La résistance à l'insuline. Relation d'un cas rare nécessitant 7.840 U. en vingt-quatre heures. *Métabolisme,* 1955, n° 4, 355-363.

Cori (C.-F.). — *Journ. Biol. Chem.,* 1945, **160**, 633.

Cousson (P.). — Contribution à l'étude de l'I.R. spontanée. Thèse, Paris, 1956, n° 807.

Darnaud (Ch.). — L'insulino-résistance. *Arch. Mal. App. digest.,* 1946, **35**, n° 12, 489-502.

— L'hormone de croissance hypophysaire. *Gazette des Hôpitaux,* 1954, n° 15, 409.

Davidson (J.-K.) & Eddleman (E.-E.). — Insulino-résistance. *Arch. Intern. Méd.,* 1950, **86**, n° 5, 727-742.

de Filippis (V.) & Iannacone (A.). — Activité insulino-neutralisante des globulines provenant du sérum d'un I.R. *The Lancet,* 1952, **262**, 1192.

Decourt (J.), Bertaux (P.) & Civatte (J.). — Le diabète des acromégales. *Paris médical,* 24 juin 1950, 337.

Derot (M.) & Rathery (M.). — Le glucagon et son rôle dans la pathogénie du diabète. *Le Diabète,* mai-juin 1956, 153.

Falta (W.). — *Klin. Wochensch.,* 1924, **3**, 1315-1317.

— Die Zuckerk. Berlin et Vienne, 1936.

Falta (W.) & Boller (R.). — Diabète insulaire et insulino-résistance. *Klin. Wschr.,* 1931, **10**, n° 10, 438.

Gogmos (R.). — Diabète hypophysaire insulino-résistant. Thèse, Paris, 1591, n° 843.

Greene (J.-A.), Thatcher (M.-D. et O.-D.). — Diabète avec I.R. à l'I P Z sans résistance à l'insuline ordinaire. *Journ. of Am. Med. Ass.,* 1939, **113**, 2411.

Grèze. — Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable. Thèse, Bordeaux, 1934, n° 121.

Hampton Jr. (A.-G.) et collab. — Insulino-résistance. *Journ. Am. Med. Ass.,* 1956, **161**, n° 9, 788-793.

Himsworth (H.-P.). — Insulin-resistance. *Brit. Med. Journ.,* 1940, n° 4199, 713-722.

— The mecanism of diabetes mellitus. *The Lancet,* 22 juillet 1939, 171.

The Syndrom of diabetes mellitus and its causes. *The Lancet,* 19 mars 1949, **256**, 465.

HUBBLE (D.). — Insulin-resistance. *Brit. Med. Journ.*, 1954, n° 8595, 1022-24.

JOUCKHEERE (P.). — Diabète, hypothalamus et psychisme. *Le Diabète*, mars-avril 1956, 107.

JOSLIN (E.). — Treatment of diabetes mellitus. Lea et Fibiger, 1952.

LABBE (M.). — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1924, **48**, 1560.

— Leçons cliniques sur le diabète, Masson, 1932.

LESTRADET (H.). — I.R. dans le coma diabétique. *Le Diabète*, juillet-août 1955, 123.

LOWELL (F.-C.). — Immunological study of the insuline-resistance. *J. of Med. investig.*, 1944, **23**, 225.

— *J. of Clin. investig.*, 1947, **26**, 57.

LOWELESS (M.-H.) & CANN (J.-R.). — *J. of Immun.*, 1955, **74**, 329.

MARSH (J.-B.) & HAUGAARD (N.). — Effet du sérum d'I R sur le diaphragme du rat en présence d'insuline. *J. Clin. investig.*, 1952, **31**, 107-110.

MAURIAC (P.). — Existe-t-il des diabètes insulino-résistants? *Paris médical*, 24 décembre 1932, 545.

MAURIAC (P.) & AUBERTIN (E.). — Insulino-résistance et diabète par neutralisation. *Presse médicale*, 29 décembre 1926, n° 104.

MAURIAC (P.), PIÉCHAUD (F.) & AUBERTIN (E.). — *In C. R. de la Soc. de Biologie*, 1924, **90**, 1046.

MAURIAC (P.), BROUSTET (P.), SARIC (R.) & DE LACHAUD. — Diabète aéromégalique I.R. *Paris médical*, 19 mars 1938, n° 12.

MIROUZE (J.). — Le diabète stéroïdien. *Semaine des Hôpitaux*, 1951, 3430.

MIRSKY (I.-A.). — The role of insulinase and insulinase inhibitors. *Metabolis. clin. and experim.*, juin 1956, 138-143.

PECH (P.). — L'épreuve insuline-glucose : test d'Himsworth. Thèse, Toulouse, 1955, n° 72.

RATHERY (F.) & FROMENT (P.). — I.R. prolongée — Radiothérapie hypophysaire : insulino-sensibilité et intolérance secondaire. *Annales de Méd.*, juillet 1937, **42**, n° 2.

SARIC (R.) BERGOUGNAN (M.) & VALLAT (J.). — Sur un cas de diabète bronzé insulino-résistant. *Gazette hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 6 novembre 1938, n° 45.

SARIC (R.). — L'épreuve hypoglycémique provoquée dans le diabète bronzé. *Gazette hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 5 février 1939, 82.

SMELO. — Insulin-resistance. *Proc. Am. Diabetes Ass.*, 1948, **75**, 8.

Spoot (S.) & Dyer (W.-W.). — Insulin-resistance asosciated with local and general allergy to insuline. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1951, **145**, n° 8, 558-559.

Steigerwald (H.) & Spielmann (W.). — Mise en évidence des anticorps de l'insuline chez des I.R. dans le test à l'hémaglutination et le test de Combes. *Klin. Wschr.*, 1956, **24**, n° 3-4, 80-84.

Vague (J.). — Conduite à tenir dans le cas de diabète sucré résistant au traitement classique. *Marseille médical*, 1951, n° 10, 446-448.